

**Untersuchungen über die gefäßerweiternde Wirkung
von Adenylverbindungen
bei intraarterieller Dauerinfusion**

Theresia Frost



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Professor Dr. W. SEITZ

UNTERSUCHUNGEN ÜBER

DIE GEFÄSSERWEITERNDE WIRKUNG VON ADENYLVERBINDUNGEN

BEI INTRAARTERIELLER DAUERINFUSION

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von

Theresia Frost
aus Trachenberg



München 1958

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. W. SEITZ

Dekan: Professor Dr. W. BÜNGELER

Tag der mündlichen Prüfung: 11. 2. 1958

Meinen Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

EINLEITUNG

Die gefäßerweiternde Eigenschaft der Adenylverbindungen ist neben anderen pharmakologischen Fähigkeiten durch die grundlegende Arbeit von Drury und Szent-Györgyi (6) im Jahre 1929 bekannt geworden. Seit der Zeit wurde häufig mit diesen Verbindungen experimentiert, was allgemein die zentrale Stellung des Adenylsäuresystems im Stoffwechselgeschehen des Organismus deutlicher machte. Herbrand und Jaeger (13) faßten die umfangreiche Literatur in einer Monographie zusammen.

Über die Wirkverhältnisse dieser Verbindungen im Hinblick auf ihre gefäßerweiternde Eigenschaft sind widerstreitende Berichte erschienen. Aufgabe dieser Arbeit war es, festzustellen, in welchem Wirkverhältnis die einzelnen Substanzen dieses Systems: Adenosin (ADN), Adenosinmonophosphorsäure (AMP), Adenosindiphosphorsäure (ADP) und Adenosin-triphosphorsäure (ATP) zueinander stehen. Ferner sollte die günstigste Dosierung dieser Verbindungen herausgefunden werden und drittens war zu prüfen, ob AMP in der Lage ist, maximale ATP-Effekte zu erzielen.

LITERATUR

Über das Wirkverhältnis von ATP und AMP machten Fleisch und Weger (12) folgende Aussage. Sie stellten durch fortlaufendes Registrieren des Stromvolumens in der arteria iliaca communis fest, daß ATP etwa 100 mal stärker wirksam ist als AMP. Letzteres wirkt in Konzentration von $m/30\,000$ deutlich gefäßerweiternd und verdoppelt das Stromvolumen bei Verdünnungen von $m/7\,000$. Der Schwellenwert von ATP dagegen liegt ungefähr bei $m/5\,000\,000$, während Dosen im Bereich von $m/700\,000$ das Stromvolumen verdoppeln. Bei Fleisch und Sibul (11), der einen Durchströmungsversuch an der Hinterextremität einer narkotisierten Katze mittels Durchblutungsapparat machte, reihen sich die phosphorylierten intermediären Stoffwechselprodukte bezüglich der Wirkungsstärken etwa so ein wie bei Fleisch und Weger. Da sich die inter-

mediären Stoffwechselprodukte in Bezug auf Dilatation addieren können, sich zum Teil sogar hyperadditiv verhalten, ist im arteriellen Blut nach ihren Angaben eine Molarkonzentration von mol/200 Gesamtgehalt an intermediären Stoffwechselprodukten nötig, um Vasodilatation zu erzeugen. Fleisch und Domenjoz (10) machen auf den unterschiedlichen Reinheitsgrad von ATP und AMP aufmerksam, vor allem wenn Verbindungen verwendet werden, die in verschiedenen Fabriken hergestellt wurden. Sie benutzten Substanzen vom gleichen Hersteller und fanden in ihren Durchströmungsversuchen an der Hinterextremität eines Hundes, daß die verwendete freie Säure ATP 70 mal wirksamer war als die entsprechende Molarkonzentration von AMP. Die reine - aus Bariumsalz der Adenosin-triphosphorsäure gewonnene - ATP ist doppelt so stark wie die freie Säure ATP, also 140 mal aktiver als AMP. Sie fanden für AMP schon bei der Molarkonzentration von m/70 000 auffällige Dilatation. Deuticke (3) machte am isolierten ruhenden Meerschweinchenuterus Versuche mit ADN, AMP, ATP und fand, daß die Wirksamkeit dieser Verbindungen mit der Phosphorylierung anstieg. Außerdem zeigte sich eine spezifische Hemmung der Ansprechbarkeit des Uterus: bei mehreren, nach kurzen Pausen aufeinander folgenden Zusätzen von ADN und dessen Phosphorsäuren, nahmen die Kontraktionen, trotz jeweiligem gründlichen Auswaschen, ab. Dietrich und Schwiegk (4), die in Tierversuchen auf intramuskuläre Verabfolgung von AMP eine, allmählich beginnende, aber lang anhaltende Steigerung der Coronardurchblutung fanden, machten desgleichen die Erfahrung, daß kurz aufeinanderfolgende Injektionen von Adenylkörpern eher eine Verringerung des Effektes erzielen, aber nie eine Potenzierung. Aus diesem Grund ging Hess (15) bei seinen Versuchen in der Reihenfolge ADN - AMP - ATP vor, weil seine Beobachtungen mit Deuticke übereinstimmend darauf hinausgingen, daß die Verbindungen in dieser Reihenfolge zunehmend kreislaufwirksam sind, daß also "die Gefäßwirksamkeit der Adenylverbindungen mit vom Grad der Phosphorylierung abhängt" (Hess 15).

Interessante Ergebnisse zeigt die Arbeit von Embden (9). Dieser fand, daß die Wirksamkeit der Aldenylverbindungen auf das Herz abnimmt mit steigender Phosphorylierung, während die Uteruswirksamkeit mit dieser zunimmt. ADN ist demnach am stärksten herzwirksam und am wenigsten uteruswirksam. Für die Herzwirksamkeit sieht er die Ursache in der leichten Abspaltbarkeit der Aminogruppe. Die verschiedenen

Adenosinphosphorsäuren werden durch die, der Desaminierung vorangehende, Dephosphorylierung herzwirksam gemacht. Wedd (25) durchströmte ein Kaninchenherz und am Coronarstrom gemessen fand er ebenfalls, daß ADN etwas stärker aktiv ist als AMP. Drury und Szent-Györgyi (6) stellten fest, daß das vollkommen dephosphorylierte ADN am Herzen ungefähr 1 1/2 mal wirksamer als AMP in gleicher prozentischer Konzentration ist. Drury und Wedd (7) fanden am excidierten mit Ringerlösung durchströmten Herzen für Injektionen von 0,1 mg ADN eine Zunahme im Coronarstromvolumen, die gewöhnlich 100 - 250 % betrug. Sie sahen, daß die auf diese Weise erzeugte Dilatation maximal ist und eine höhere Dosis nur die Wirkungsdauer verlängert, nicht aber die Reaktion weiter zu steigern vermag. Auch er fand weiter, daß Muskeladenylnsäure (AMP) einen Anstieg im Stromvolumen nur um 2/3 von dem hervorruft, der durch dieselbe Dosis ADN erzeugt wird.

Dem widerspricht die in jüngster Zeit erschienene Arbeit von Wolf und Berne (26). Diese unternahmen vergleichende Untersuchungen mit den Adenylverbindungen an den Coronargefäßen. Sie fanden ADN und AMP annähernd gleich wirksam, während ADP etwa dieselbe Aktivität wie ATP zeigte. ADN und AMP waren nur ungefähr 1/4 so wirksam wie ADN und ATP. Das Maximum der Coronardurchblutung eines Hundes wurde mit ATP um Dosen von 0,2 - 0,3 μ M/minute erreicht. Größere Dosen als 0,3 μ M/minute erzielten keinen weiteren Anstieg mehr im Coronarblutstrom. Auch in Drury's (5) Versuchen am durchströmten Kaninchenherzen führt das Hinzufügen von AMP, nach einer kurzen primären Abnahme in der Amplitude des Mechanogramms, zu einer verlängerten Zunahme, während ADN dagegen ohne Einfluß ist.

Was das Überschreiten der Dosis betrifft, konnte Klisiecki (zitiert nach Herbrand und Jaeger, 13) sogar zeigen, daß bei zu hohen Dosen die Wirkung auf die Coronardurchblutung des Hundes sogar schwächer ist als die der kleinsten wirksamen Dosis. An den Lungengefäßen beobachteten Gaddum und Holtz (zitiert nach Herbrand und Jaeger, 13) nach kleinen Adenosingaben Dilatation, bei größeren Dosen folgt auf eine anfängliche Dilatation sofort Konstriktion. ATP zeigte sich hier 2 mal stärker aktiv als AMP und ADN. Beim Kaninchen unterscheiden sich nach Herbrand und Jaeger (13) ATP, AMP und ADN im Hinblick auf die Blutdrucksenkung erheblich voneinander. Von AMP ist eine 5 - 7 mal größere Menge als von ATP nötig, um Blutdruckwirkung zu erzielen. Für AMP wer-

den 20 mg und für ATP 3 mg als erforderliche Dosierung angegeben. Von ADN ist noch eine erheblich größere Dosis nötig, um den gleichen Effekt zu erreichen.

Im direkten Gegensatz zu den erstgenannten Autoren steht Schoedel (22) mit seinen Untersuchungsergebnissen. Er fand keinerlei Unterschied in der Wirksamkeit von ADN, AMP und ATP auf die Durchblutung des Skelettmuskels. Nach ihm wirken alle diese Verbindungen in äquimolaren Dosen 100 - 170 % steigend auf die Durchblutung. Er behauptet: "Der Grad der Phosphorylierung ist also ohne Einfluß auf die Wirksamkeit." Außerdem fand er keinen Einfluß der ersten Injektion auf eine folgende zweite, die jeweils 15 Minuten später gegeben wurde. Rigler (21) sah in seinen Versuchen ADN, AMP und ATP ebenfalls gleichmäßig, schon in kleinsten Dosen von 0,01 mg, deutlich durchflußerhöhend.

Wagenmann, Schmidt und Taugner (24) wollen sogar aus ihren Versuchen an Hunden und Katzen nach intravenösen ATP Injektionen eher eine geringere gefäßerweiternde Wirkung an der Extremität gesehen haben, als nach ADN und AMP Injektionen. Sie machen wie Fleisch und Domenjoz auf die verschiedenen Reinheitsgrade der Verbindungen aufmerksam und suchen die Ursache für die abweichenden Ergebnisse weiter in Unterschieden der Methodik (Vida und Schoen, 23, Lynn und Barcroft, 19), Tiermaterial und Dosierung. Ihre molaren Wirkungsstärken von ADN, AMP und ATP verhielten sich beim Hund, am Blutdruckabfall gemessen, wie 1 : 1,3 : 2,5. Bei narkotisierten Katzen lag das Verhältnis der molaren Wirkungsstärken von ADN und ATP wie 1 : 5 und 1 : 20. AMP war nicht deutlich stärker als ADN. Die kleinsten Dosen, die einen Effekt zeigten, lagen für ADN bei 20 - 300 μ /kg, für ATP bei 10 - 50 μ /kg. Die Zunahme der Extremitätendurchblutung war jedoch in jedem Fall minimal und wie schon gesagt bei ATP eher kleiner als bei ADN und AMP. Aufeinanderfolgende Injektionen im Abstand von 15 Minuten zeigten im allgemeinen die gleiche Reaktion, doch erschienen die Effekte etwas stärker nach mehreren versuchsfreien Tagen.

Sich auf Schoedel, und Wagenmann, Schmidt und Taugner berufend, betonten Zierz und Paczynski (27), die Hauttemperaturmessungen und strömungscalorimetrische Messungen machten, ebenfalls, "daß ein wesentlicher Wirkungsunterschied zwischen ATP und AMP bei gleichen Dosen nach intravenöser Verabreichung nicht gefunden wurde." Aus die-

sem Grunde und weil außerdem durch die Arbeiten von Albaum und Mitarbeitern (1 und 2) bekannt ist, daß AMP Injektionen den ATP-Spiegel im Blut erhöhen, ohne dabei den Gesamt-Adeningehalt des Blutes zu verändern, bevorzugen sie die AMP-Therapie.

Albaum, Cayle und Shapiro (2) fanden weiter, daß sich der Betrag an Adenylverbindungen im Blut von Woche zu Woche verändert, während der Gesamtnucleotidgehalt ungefähr gleich bleibt. Diese Tatsache ist von Wichtigkeit bei der Frage nach den Beziehungen zwischen Dosierung und Effekt und weiter bei der Frage nach den Wirkverhältnissen der einzelnen Adenylverbindungen. Auf die Bedeutung der Konzentration dieser Substanzen im Blut hinsichtlich der gefäßerweiternden Wirkung ging Hess (15) weitgehend ein.

Herbrand und Jaeger (13) folgen einem Hinweis von Dubois-Ferriere mit ihren Ausführungen über die Adeninverbindungen als Potentialgifte im Sinne Straubs, die nicht durch ihre Anwesenheit im Zellinnern wirken, sondern auf Grund einer vorhandenen Potentialdifferenz zwischen Zelläußern und Zellinnern (Eichholtz, 8). Damit werden wir noch tiefer in den Fragenkomplex eingeführt.

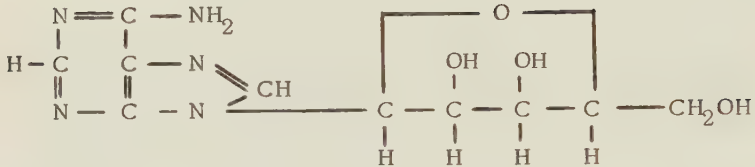
Über die Chemie der Adenylverbindungen sei kurz folgendes gesagt. Sie gehören in die große Gruppe der Nucleinstoffe (Nucleoproteide), die chemische Bausteine des Körpers darstellen. Ein Nucleoproteid besteht aus einem Eiweißanteil und einer prosthetischen Gruppe. Spaltet man die Eiweißkomponente völlig ab, dann bleiben stark saure, phosphorreiche Stoffe zurück, die Nucleotide (Nucleinsäure).

Diese bestehen aus 3 Bauelementen:

- a) saure Gruppe: o-Phosphorsäure
- b) Purin- oder Pyrimidinbase
- c) Kohlehydrat: Pentose

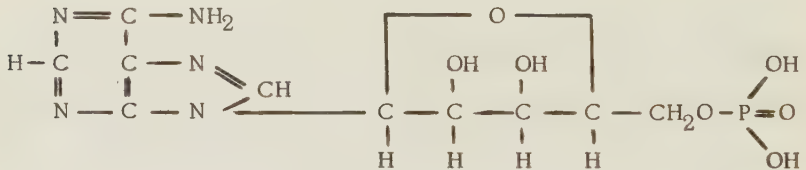
Ein Nucleotid, das jedes Teilstück nur einmal enthält, wird als Mononucleotid bezeichnet. Dazu entsprechend das Polynucleotid, welches eine große Zahl dieser Bauelemente besitzt. Eine Verbindung aus der Base und Pentose, also ohne Phosphorsäure, bezeichnet man als Nucleosid.

Adenosin (ADN) ist ein Nucleosid.



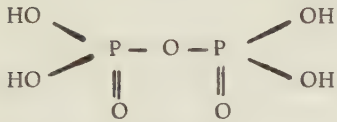
Adenosinmonophosphorsäure ist ein Mononucleotid. Man unterscheidet eine Adenosin-3-phosphorsäure = Hefeadenylsäure und eine Adenosin-5-phosphorsäure = Muskeladenylsäure, je nach der Stellung des Phosphorsäure säuremoleküls.

Muskeladenylsäure (AMP)

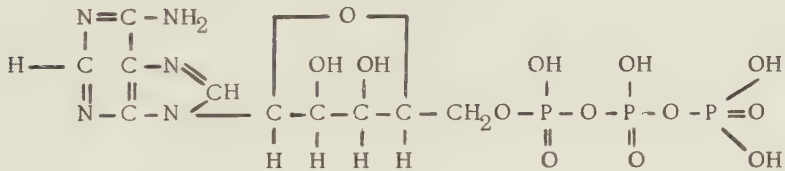


Entsprechend ist die Adenosindiphosphorsäure (ADP) um ein Phosphorsäuremolekül reicher.

Muskeladenylnsäure kommt in der Muskulatur nicht als solche frei vor, sondern sie findet sich im lebensfrischen Muskel immer in Verbindung mit der Pyrophosphorsäure



als Adenosintriphosphorsäure (ATP)

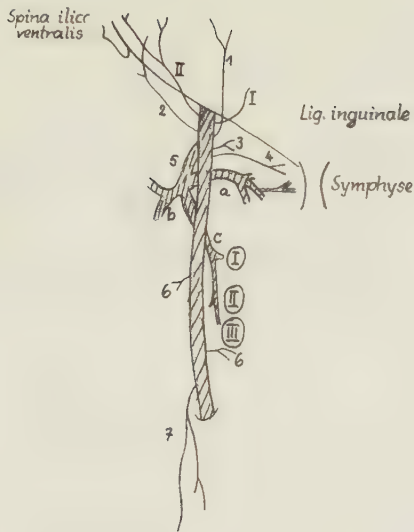


(Lehnartz, 18)

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Es wurden insgesamt 50 Versuchsreihen mittels Plethysmographie gemessen und die ermittelten Werte in graphischen Darstellungen anschaulich gemacht. Für die vergleichenden Untersuchungen, hinsichtlich der Wirkungsstärken von ADN, AMP, ADP und ATP, konnte bei der Auswertung jedoch nur ein Teil dieser Meßreihen verwendet werden, da zu Beginn der Versuche nur jeweils eine der Adenylverbindungen in einer Sitzung verabreicht wurde. Wie sich aber zeigte, ist es unmöglich, die Meßreihe des einen Patienten mit der eines anderen zu vergleichen, weil es sich um Patienten mit verschiedenen Blutströmungsbedingungen handelt. Lokalisation und Ausmaß der Verschlüsse sind bei jedem Patienten verschieden, ebenso unterschiedlich ist die Entwicklung des Kollateralkreislaufes (Ratschow, 20), entsprechend verschieden muß also auch die Fähigkeit zur Steigerung des Blutstromvolumens distal vom Verschuß sein. Unser Untersuchungsgut war also in dieser Hinsicht völlig inhomogen. Die Patienten waren etwa im Alter von 20 - 60 Jahren. In allen Fällen war die Diagnose der peripheren obliterierenden Arteriopathie oscillographisch gesichert.

Weiterhin ist es nicht einmal möglich, zwei verschiedene Untersuchungsreihen am gleichen Patienten in Beziehung zu setzen, da, wie gezeigt wird, die Lage der Injektionsnadel, im Hinblick auf den Abgang der vielen Äste der Arteria femoralis (siehe Abbildung) und damit auch hinsichtlich der Verteilung der injizierten Substanz auf die einzelnen Äste, sehr entscheidend ist für die an der Wade gemessenen Werte.



Äste der Arteria femoralis:

1. Art. epigastrica superficialis
2. Art. circumflexa ilium superficialis
3. Rami inguinales
4. Artt. pudendales externae
5. Art. profunda femoris
 - a) Art. circumflexa femoris tibialis
 - b) Art. circumflexa femoris fibularis
 - c) Artt. perforantes (I) (II) (III)
6. Rami musculares
7. Art. genus descendens

Äste der Arteria ilica externa:

- I Art. epigastrica caudalis
- II Art. circumflexa ilium profunda

Abb. entnommen aus Rauber - Kopsch: Lehrbuch und Atlas der Anatomie des Menschen. Bd. II, S. 487, Abb. 546 Georg Thieme - Leipzig.

Infolgedessen darf man jeweils nur die ermittelten Werte aus einer Meßreihe vergleichen, d. h. also dann, wenn die verschiedenen Adenylverbindungen bei unveränderter Lage der Injektionsnadel verabreicht wurden. Andernfalls ist die Wahrscheinlichkeit, genaue Vergleichswerte von den Wirkungsstärken des Adenosin und seinen Phosphorsäuren zu erhalten, nicht gegeben. Aus diesem Grunde wurde bei späteren Versuchsreihen außer ATP mindestens noch eine der übrigen Adenylverbindungen im gleichen Versuch injiziert.

Während auch die ersten Dauerinjektionen nur mit einer Dosierung verabreicht wurden, gingen wir später dazu über, die Dosis mehrfach zu verändern, um die günstigste Dosierung der Adenylverbindungen zu ermitteln.

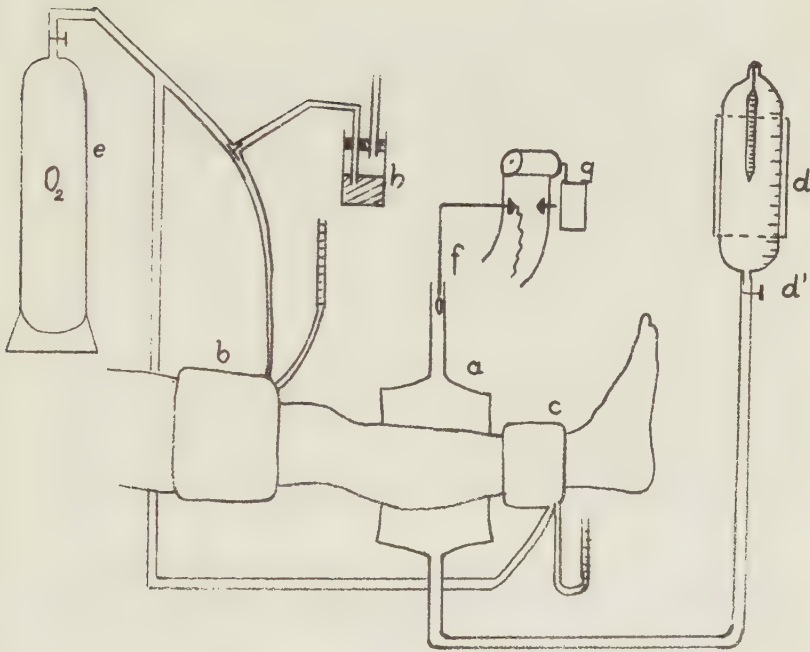
Außerdem gingen wir an Hand unserer Untersuchungen der Frage nach, ob AMP in der Lage ist, ohne Berücksichtigung der Dosierung maximale ATP-Effekte zu erzielen.

Zusätzlich wurden noch einige Versuchsreihen gemessen bei ATP- und Peripherin-Injektionen bzw. Sauerstoffinsufflationen, um die bedeutend höhere Wirkung von ATP zu veranschaulichen.

VERSUCHSANORDNUNG UND MESSVORGANG

Zur Messung des arteriellen Bluteinstroms in die Wade bedienten wir uns der Venenstauungsplethysmographie, die von Abramson, Grant und Pearson eingeführt und von Barcroft und Mitarbeitern weiterentwickelt wurde (zit. nach Hess, 15). Im besonderen benutzten wir den von Hess (14) verbesserten Plethysmographen.

Schema des Plethysmographen:



Skizze abgeändert nach Hess (14)

Der Patient liegt flach auf einem Untersuchungsbett. Sein Gesäß wird auf einem Polster etwas erhöht gelagert, um maximale Streckung in der Leistenbeuge zu erzielen, was das Tasten der arteria femoralis zur intraarteriellen Injektion erleichtert. Der zu messende Unterschenkel wird in das Plethysmographenrohr (a) gelegt. Dieses besteht aus einer Plexiglasröhre, die so mit einer Gummimanschette ausgekleidet ist, daß zwischen dieser und der Wand der Röhre ein Hohlraum entsteht. Daran anschließend wird die Oberschenkelblutdruckspezialmanschette (b) angelegt, ebenso die Blutdruckmanschette (c) distal vom Plethysmographenrohr, etwas oberhalb des malleolus tibiae et fibulae. Nun wird

das Plethysmographenrohr d. h. der Hohlraum zwischen Rohr und Gummimanschette mit Wasser von 32°C aus dem heizbaren graduierten Glaszylinder (d) gefüllt, wobei sich die Gummimanschette an den Unterschenkel exakt anlegt.

In der Regel wurden zuerst 3 Ruhemeßserien registriert. Dazu wird die Verbindung von der Sauerstoff-Flasche (e) zur Oberschenkelmanschette durch Abklemmen zunächst unterbunden. Die untere Manschette wird von der Sauerstoff-Flasche aus übersystolisch aufgepumpt, etwa auf eine Druckhöhe von 200 mm Hg. Im Anschluß daran wird die Oberschenkelmanschette auf 60 mm Hg aufgepumpt, also so, daß der arterielle Einstrom gewährleistet ist, während venös nichts zurückfließen kann. Vorher wurde noch der Hahn zum Glaszylinder (d') geschlossen, daß sich die durch den arteriellen Einstrom bedingte Volumenzunahme der Wade nur durch das Ansteigen der Flüssigkeitssäule im Steigröhrchen des Plethysmographen auswirken kann. Auf dem Niveau dieser Flüssigkeitssäule ruht ein Schwimmer (f) von dem aus alle Veränderungen in der Höhe des Flüssigkeitsspiegels auf eine Schreibvorrichtung übertragen werden. Gleichzeitig werden mittels Uhrwerk (g) die Sekunden registriert.

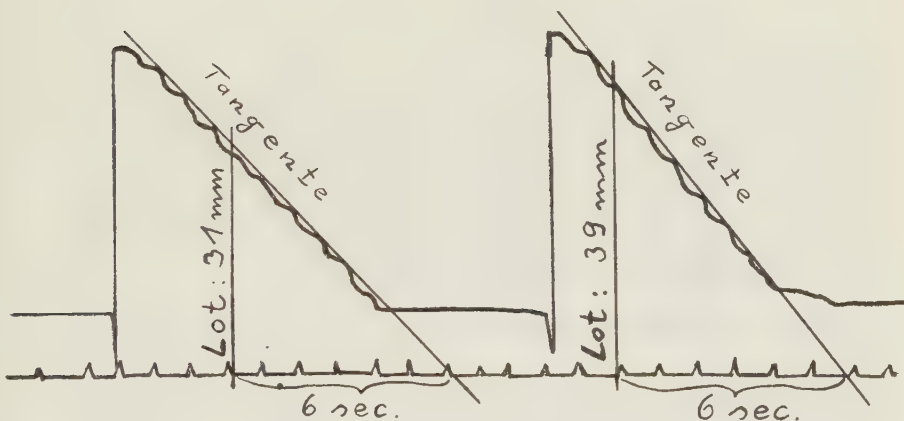
Jede Meßserie enthält etwa 8 solche Einzelmessungen, die insgesamt 5 Minuten dauern. Danach werden alle Stauungen beseitigt und nach einer Pause von ebenfalls 5 Minuten schließt sich die nächste Meßserie an.

Nach 3 Ruhemessungen folgt die Registrierung der reaktiven Hyperaemie. Zu diesem Zweck wird an der oberen und unteren Manschette gleichzeitig 2 Minuten übersystolisch (200 mm Hg) gestaut. Nach 2 Minuten wird der Druck an der Oberschenkelmanschette über ein Reduzierventil (h) auf 60 mm Hg herabgesetzt, dann schließt sich die eigentliche Registrierung an wie oben beschrieben.

Nachdem die reaktive Hyperaemie ermittelt ist, beginnt die intraarterielle Dauerinjektion. Diese wurde von Kaindl (17) entwickelt. Wir benutzten die Heuwingsche Motorinjektionsspritze der Firma Braun, Messungen, die durch mehrere Übersetzungen verschiedene Dosierungen ermöglicht (Hess, 16). Die Dauerinjektionen erstreckten sich durchschnittlich über 2 Stunden.

AUSWERTUNG DER ERMITTELTEN KURVEN

Zuerst errechnet man das Gliedvolumen aus dem bekannten Volumen des Glaszylinders ($3\,920\text{ cm}^3$) und der zur Füllung des Plethysmographenrohrs benötigten Wassermenge, die an der Maßeinteilung des Glaszylinders abzulesen ist. Dann legt man die Tangente an den stufenförmigen Anstieg, greift mit dem Zirkel 6 Sekunden ab, sticht im Schnittpunkt von Tangente und Zeit-Linie ein und trägt die Sekunden-Strecke auf dieser ab. Im Endpunkt dieser Strecke errichtet man das Lot.



Durch Ausmessen des Lotes erhält man den Anstieg. Es gilt:
 $2,5\text{ mm Anstieg} = 1\text{ cm}^3\text{ Volumenzunahme}$. Weiter rechnet man nach der Formel:

$$\frac{\text{Volumenzunahme (cm}^3\text{) in 6 sec.} \times 10 \times 100 \text{ (cm}^3\text{)}}{\text{Gliedvolumen (cm}^3\text{)}}$$

und erhält dann die Volumenzunahme in cm^3 pro Minute pro 100 cm^3 Gewebe (Hess, 14).

Die Werte der Einzelmessungen addieren und durch deren Anzahl dividieren ergibt einen Mittelwert für die ganze Meßserie. Diese Zahlen werden zur graphischen Darstellung verwendet, wobei wir in der Ordinate das Blutstromvolumen ($\text{cm}^3/\text{min}/100 \text{ cm}^3 \text{ Gewebe}$) und in der Abszisse die Zeit (min) abtragen. Außer nach dem zeitlichen Ablauf wurden die Versuchsreihen mit verschiedenen Dosierungsgrößen bzw. mehreren Adenylverbindungen in Abhängigkeit von der Dosierung graphisch dargestellt: in der Ordinate steht wiederum das Blutstromvolumen in der Abszisse die Dosierung (mg/min).

UNSERE ERGEBNISSE

Aus den graphischen Darstellungen von 11 Versuchsreihen, bei denen mindestens zwei verschiedene Adenylverbindungen während der Dauerinjektion gegeben wurden, lasen wir für gleiche Effekte die verschiedenen Dosierungshöhen der einzelnen Adenylverbindungen ab. Setzten die ATP-Dosierungen gleich eins und rechneten die entsprechenden Dosierungswerte der übrigen gegebenen Adenylverbindungen, die den gleichen Effekt erzielten, in entsprechender Weise um.

Beispiel: Siehe graphische Darstellung Nr. 1 die mit o bezeichneten Werte!

Mit 0,500 mg/min ATP wurde der gleiche Effekt erzielt wie mit 1,000 mg/min ADP, mit 2,250 mg/min AMP bzw. 4,150 mg/min ADN. Wenn nun ATP gleich 1 ist, dann müssen die ADP-, AMP- und ADN-Werte ebenfalls entsprechend umgerechnet werden, in diesem Fall mal zwei genommen werden.

Auf diese Weise wurden also die in der Tabelle I aufgeführten Zahlen ermittelt und aus ihnen schließlich das Wirkverhältnis von ATP : ADP : AMP : ADN = 1 : 1,7 : 5,2 : 7,7 errechnet, d. h. also, daß 1 mg/min ATP den gleichen Effekt erzielt wie 7,7 mg/min ADN.

Um die günstigste ATP-Dosierung zu ermitteln, wurde an Hand von 25 Untersuchungsreihen das Maximum im Blutstromvolumen und die Dosis womit es erreicht wurde, festgestellt und in Tabelle II zusammengefaßt.

TABELLE I

Ermittlung des Dosierungsverhältnisses

ATP = 1,000

ATP mg/min	ADP mg/min	AMP mg/min	ADN mg/min
1,000		3,250	
1,000		3,646	
1,000		4,665	
1,000		4,695	9,217
1,000		4,417	8,568
1,000	2,000	4,500	8,300
1,000	2,000	4,315	7,999
1,000	1,944	3,833	7,333
1,000	1,882	3,410	6,880
1,000	1,875	2,875	6,625
1,000	2,545	2,952	8,726
1,000		3,000	8,555
1,000		2,932	8,487
1,000		3,000	8,500
1,000	0,875		
1,000	1,483		
1,000	1,200		
1,000	0,722		
1,000	0,581		
1,000	0,445		
1,000	1,574		
1,000	1,730		
1,000	1,831		9,026
1,000	1,956		9,100
1,000	2,928		11,719
1,000	3,434		12,593

ATP mg/min	ADP mg/min	AMP mg/min	ADN mg/min
(Fortsetzung)			
1,000	1,280		
1,000	1,474		
1,000	1,531		
1,000	1,604		
1,000	1,670		
1,000		4,717	
1,000		4,333	
1,000		4,730	
1,000		6,532	
1,000		4,174	
1,000		3,653	
1,000		5,469	
1,000		5,485	
1,000		5,863	
1,000		5,493	
1,000		11,868	
1,000		11,913	
1,000		9,875	
1,000		9,600	
1,000		11,000	
1,000		2,630	
1,000		3,665	
1,000		4,571	
1,000		4,800	
1,000			2,640
1,000			7,396
1,000			9,604
1,000			6,740

ATP mg/min	ADP mg/min	AMP mg/min	ADN mg/min
---------------	---------------	---------------	---------------

(Fortsetzung)

1,000			4,550
1,000			9,438
1,000			9,615
1,000			6,968
1,000			6,777
1,000			6,000
1,000			6,325
1,000			6,172
1,000			6,000
1,000			4,525
1,000			5,757
1,000			7,762

$$38,564 : 23 = 171,861 : 33 = 237,897 : 31 =$$

$$1,676 \quad 5,207 \quad 7,674$$

$$1 : 1,7 : 5,2 : 7,7$$

TABELLE II

Versuch	Ruheblutstrom- volumen $\text{cm}^3/\text{min}/$ $/100 \text{ cm}^3$ Gewebe	Maximum des Blutstromvol. $\text{cm}^3/\text{min}/$ $/100 \text{ cm}^3$ Gewebe	erreicht mit Dosis: ...mg/min ATP
1	2,1	31,4	1
2	2,2	23,6	1
3	1,8	10,8	0,8
4	1,5	21,0	1
5	1,7	16,8	2
6	1,2	9,7	1
7	1,6	24,9	0,8
8	2,3	14,7	0,8
9	0,6	19,9	0,8
10	1,4	28,0	1
11	1,3	8,4	1,2
12	0,8	4,7	0,32
13	1	4,8	0,8
14	0,8	3,6	0,4
15	1,6	5,9	0,8
16	1,6	5,3	0,53
17	1,5	4,7	2
18	2,1	6,4	0,8
19	1,2	3,5	1,2
20	1,7	5,1	1,3
21	1,4	4,1	0,8
22	1,4	3,9	1,14
23	2	5,3	1,25
24	2,8	4,9	2
25	2,5	4,4	2

Die Auswertung der Tabelle II

ergibt:

Zahl der Fälle		Maximum erzielt mit ... mg/min ATP	... % der Fälle
1 } 1 } 1 }	<u>3</u>	0,32 } 0,4 } 0,53 }	<u>0,4</u> = 12 %
<u>8</u>		<u>0,8</u>	= 33 %
5 } 1 }	<u>6</u>	1 } 1,14 }	<u>1</u> = 25 %
2 } 1 } 1 }	<u>4</u>	1,2 } 1,25 } 1,3 }	<u>1,25</u> = 16 %
<u>4</u>		<u>2</u>	= 16 %

Die günstigste ATP-Dosierung liegt demnach bei

0,8 mg/min in 33 % der Fälle, dann folgen mit:

1	"	"	25 %	"	"
1,25	"	"	16 %	"	"
2	"	"	16 %	"	"
0,4	"	"	12 %	"	"

Aus dem Dosierungsverhältnis von

ATP : ADP : AMP : ADN = 1 : 1,7 : 5,2 : 7,7

und der günstigsten ATP-Dosierung von 0,8 mg/min kann man auf die günstigsten ADP-, AMP- und ADN-Dosierungen schließen. Demnach betragen also die Dosierung mit dem größten Effekt für:

ATP	→	0,8 mg/min
ADP	→	1,36 "
AMP	→	4,16 "
ADN	→	6,16 "

Damit ist jedoch nicht gesagt, daß immer mit entsprechend höheren Dosierungen zum Beispiel von AMP dieselbe Wirkung erzielt werden kann wie mit einer niedrigeren Dosis ATP.

Die Frage, ob AMP in der Lage ist, maximale ATP-Wirkung ohne Berücksichtigung der Dosierung zu erreichen, wurde in 6 Meßreihen zu klären versucht. Tabelle III und die graphische Darstellung Nr. 2 der 6 Meßreihen geben darüber Auskunft.

TABELLE III

Versuch	Ruheblut- stromvol. $\text{cm}^3/\text{min}/100$ cm^3 Gewebe	ATP mg/min	Maximum des Blutstromvol. $\text{cm}^3/\text{min}/100$ cm^3 Gewebe	AMP mg/min
1	0,6	0,8 $\longrightarrow$	19,9	11,8 $\longleftarrow$ 4
2	2,3	0,8 $\longrightarrow$	14,7	10 $\longleftarrow$ 4
3	1,2	1 $\longrightarrow$	9,7	10,2 $\longleftarrow$ 5,3 9,7 $\longleftarrow$ 3,25
4	1,6	0,53 $\longrightarrow$	5,3	4 $\longleftarrow$ 4
5	1,5	2 $\longrightarrow$	4,7	5,4 $\longleftarrow$ 4 4,7 $\longleftarrow$ 3,25
6	1,4	0,8 $\longrightarrow$	4,1	4,0 $\longleftarrow$ 1,6

Daraus geht hervor, daß mit höherer AMP-Dosierung maximale ATP-Effekte erreicht werden können.

Die graphischen Darstellungen Nr. 3 und Nr. 4 sollen die Bedeutung der Lage der Injektionsnadel veranschaulichen. Erst nach dem zweiten Einstich (Pfeil) kam die Injektion zur Auswirkung. Vorher lag die Nadel offenbar in einem der Seitenäste der arteria femoralis und der Hauptanteil der betreffenden Adenylverbindung gelangte so nur in das Versorgungsgebiet dieses Seitenastes und wurde dort wirksam. Um also an der Wade bzw. am Fuß mittels intraarterieller Injektion einer Adenylverbin-

dung eine gefäßerweiternde Wirkung verzeichnen zu können, muß die Substanz in der Hauptsache in der Wade zur Wirkung kommen.

Zusätzlich soll in den graphischen Darstellungen Nr. 5 und Nr. 6 die hohe Wirksamkeit von intraarteriellen ATP-Injektionen gegenüber intra-venöser Peripherin-Verabreichung und intraarterieller Sauerstoffinsufflation gezeigt werden.

Abschließend wird in der graphischen Darstellung Nr. 7 ein Erfolg therapeutisch angewandter Dauerinjektionen verdeutlicht. Ein Patient mit einem 6 Monate alten Verschluß der Arteria femoralis zeigte bei der ersten Versuchsreihe eine sehr niedrige Ruhedurchblutung und auch eine verhältnismäßig geringe reaktive Hyperaemie. Bei der zweiten und dritten Versuchsreihe etwa zwei und drei Wochen nach der ersten intraarteriellen ATP-Dauerinjektion, war die Ruhedurchblutung bereits deutlich erhöht. Ebenso war die durch ATP erreichte Durchblutungssteigerung eine wesentlich größere. Daß dies eventuell nur auf eine günstiger liegende Injektionsnadel zurückzuführen ist, dagegen spricht vor allem die deutliche Erhöhung der Ruhedurchblutung. Der Patient gab auch subjektiv deutliche Besserung an.

DISKUSSION

Durch eigene Untersuchungen versuchten wir Klarheit zu gewinnen über die Wirkungsstärken der Adenylverbindungen, worüber in der Literatur widerstreitende Berichte erschienen sind.

Unsere Ergebnisse über das Dosierungsverhältnis von ATP : ADP : AMP : ADN wie 1 : 1,7 : 5,2 : 7,7 stehen im Einklang mit den Ergebnissen der Tierversuche von Fleisch und Mitarbeitern (10, 11, 12) insofern, als diese ATP ebenfalls wesentlich wirksamer fanden als AMP. Die von Fleisch und Domenjoz (10) angedeutete Fehlerquelle, hinsichtlich des unterschiedlichen Reinheitsgrades der Adenylverbindungen, wurde weitgehend ausgeschaltet, indem wir alle Adenylverbindungen vom selben Hersteller benutzten. Die von uns verwendete Charge ATP Homburg enthielt bei der einige Monate vorher mit Hilfe der Ionenaus-

tauschmethode gemachten Analyse pro 1 ccm 7,1 mg ATP, 3,9 mg ADP und 0,3 mg AMP. Wir haben in unseren Untersuchungen für 1 ccm dieser Lösung 10 mg ATP angenommen, wie dies auch auf den Ampullen deklariert ist. Wir halten es für richtig, nicht 7,1 mg ATP zugrunde zu legen, sondern 10 mg, da ja neben der tatsächlich vorhandenen ATP-Menge auch noch 3,9 mg ADP zur Wirkung kommen und letztere ähnlich gute Gefäßwirkung hat wie ATP. ADP, AMP und ADN ihrerseits sind wesentlich stabiler und es darf angenommen werden, daß die von derselben Firma hergestellten Verbindungen entsprechende gute Reinheitsgrade besaßen, was bei vergleichenden Untersuchungen, vor allem im Hinblick auf die Phosphorylierung von besonderer Wichtigkeit ist.

Aus Deutickes Versuchen am isolierten Meerschweinchenuterus geht ebenfalls eine Zunahme der Wirksamkeit von ADN, AMP und ATP mit steigender Phosphorylierung hervor. Desgleichen sprechen die Untersuchungen von Hess (15) dafür, "daß die Gefäßwirksamkeit der Adenylverbindungen mit vom Grad der Phosphorylierung abhängt." Er verabreichte die Verbindungen in der Reihenfolge ADN - AMP - ADP - ATP, weil nach Deuticke (3) und Schwiegk (4) mehrere aufeinanderfolgende Verabreichungen die Wirkung eher verringern als steigern. Hess fand in dieser Reihenfolge, also mit steigender Phosphorylierung, dennoch eine Zunahme in der Wirkung. Schoedel (22) und Wagenmann (24) fanden keine Beeinflussung aufeinanderfolgender Injektionen; jedoch schien letzterem der Effekt nach mehreren versuchsfreien Tagen größer.

Gaddum und Holtz (zit. nach Herbrand und Jaeger, 13) fanden ATP an den Lungengefäßen ebenfalls wirksamer als AMP und ADN. Es bewirkten nur kleine Dosen Dilatation, während bei größeren Dosen auf kurze Dilatation Konstriktion folgte.

Ferner berichten Herbrand und Jaeger (13) über die unterschiedliche Blutdruckwirkung von ATP, AMP und ADN am Kaninchen gemessen. ATP wirkt etwa 7 mal stärker depressorisch als AMP. Gegenüber ADN ist die Wirkung von ATP noch erheblich größer.

Die Arbeit von Wolf und Berne (27), welche die Adenylverbindungen hinsichtlich ihrer Wirkungsstärken an den Coronarien testeten, ist besonders aufschlußreich. In ihr wird die Wirkung dieser Substanzen, besonders im Hinblick auf ihre chemische Struktur beleuchtet. Die Tatsache, daß die

inaktive Purinbase Adenin durch Hinzufügen der Ribose zum gefäßerweiternden Adenosin wird, zeigt die Bedeutung der Ribose. Daß sie nicht allein für die Wirkung verantwortlich ist, ergibt sich daraus, daß die Infusion von Ribose oder Ribosephosphat ohne Wirkung verläuft. Daß außerdem die Aminogruppe in der 6. Stellung von Wichtigkeit ist, geht daraus hervor, daß das Hypoxanthin, welches im Unterschied zu Adenosin an Stelle der NH_2 - eine OH-Gruppe besitzt, und das Guanin, das eine NH_2 -Gruppe in der 2. Stellung besitzt, keine gefäßerweiternde Wirkung zeigt. Die Zunahme der Wirksamkeit der Adenylverbindungen, geht nach Wolf und Berne nur in etwa mit dem Phosphorylierungsgrad Hand in Hand. Sie fanden nämlich ADN gleich AMP und ADP gleich wirksam ATP, wobei ADN und AMP etwa $1/4$ der Wirkung von ADP und ATP zeigten. Es kann also die gefäßerweiternde Wirkung mit der Phosphorylierung allein auch nicht erklärt werden. Es müßte dann auch Adenosin völlig wirkungslos sein, was nach ihren und unseren Versuchen nicht der Fall ist.

Außerdem weisen Wolf und Berne auf die Stoffwechsel-Aktivität von ATP hin, die sie am Sauerstoffverbrauch gemessen haben. Andere Gefäßerweiterer, Acetylcholin zum Beispiel erhöhen den Coronarstrom, ohne daß eine Veränderung im Sauerstoffverbrauch deutlich wird. Jedoch ist die Gefäßreaktion auf ATP durch den erhöhten Stoffwechsel allein auch nicht zu erklären, da die Erhöhung des Coronarblutstroms größer war als nötig, um den erhöhten Sauerstoffbedarf zu decken. Wolf und Berne nehmen an, daß die Wirkung dieser Verbindungen primär auf die Gefäße gerichtet ist, nicht sekundär einem erhöhten Stoffwechsel zuzuschreiben ist.

Embsen nimmt mit seinen Untersuchungsergebnissen eine Zwischenstellung ein. Er fand im Unterschied zu Wolf und Berne, daß die Wirksamkeit der Adenylverbindungen auf das Herz mit dem Grad der Phosphorylierung abnimmt, während die Uteruswirksamkeit mit diesem ansteigt. Den Grund für die Herzwirksamkeit sieht er in der leichten Abspaltbarkeit der Aminogruppe, wobei, wie er feststellte, der Desaminierung die Dephosphorylierung vorausgeht. Embsen betont, daß es sich bei den typischen Wirkungen des Adenylsäuresystems auf das Herz und auf den Uterus nicht um verschiedene Wirkungen nur einer Substanz auf verschiedene Organe handelt, sondern, daß wir es vielmehr mit verschiedenartigen Substanzen zu tun haben, die infolge ihrer großen Umwandlungsfähigkeit die eine, wie die andere Wirkung verursachen.

Unsere Ergebnisse stellen uns in sicheren Widerspruch zu Schoedels (22) Untersuchungsbefunden. Dieser fand nämlich, daß ADN, AMP und ATP in äquimolaren Dosen gleich wirksam ist, und zwar steigern nach seinen Untersuchungen alle diese Verbindungen die Muskeldurchblutung um 100 - 170 %, während wir ein Dosierungsverhältnis von $ATP : ADP : AMP : ADN = 1 : 1,7 : 5,2 : 7,7$ fanden. Als günstigste ATP-Dosierung, d. h. die Dosierung, die maximale Durchblutung erzielt, fanden wir 0,8 mg/min in 33 % der Fälle und 1 mg/min in 25 % der Fälle bei intraarterieller Verabreichung und unmittelbarer plethysmographischer Messung.

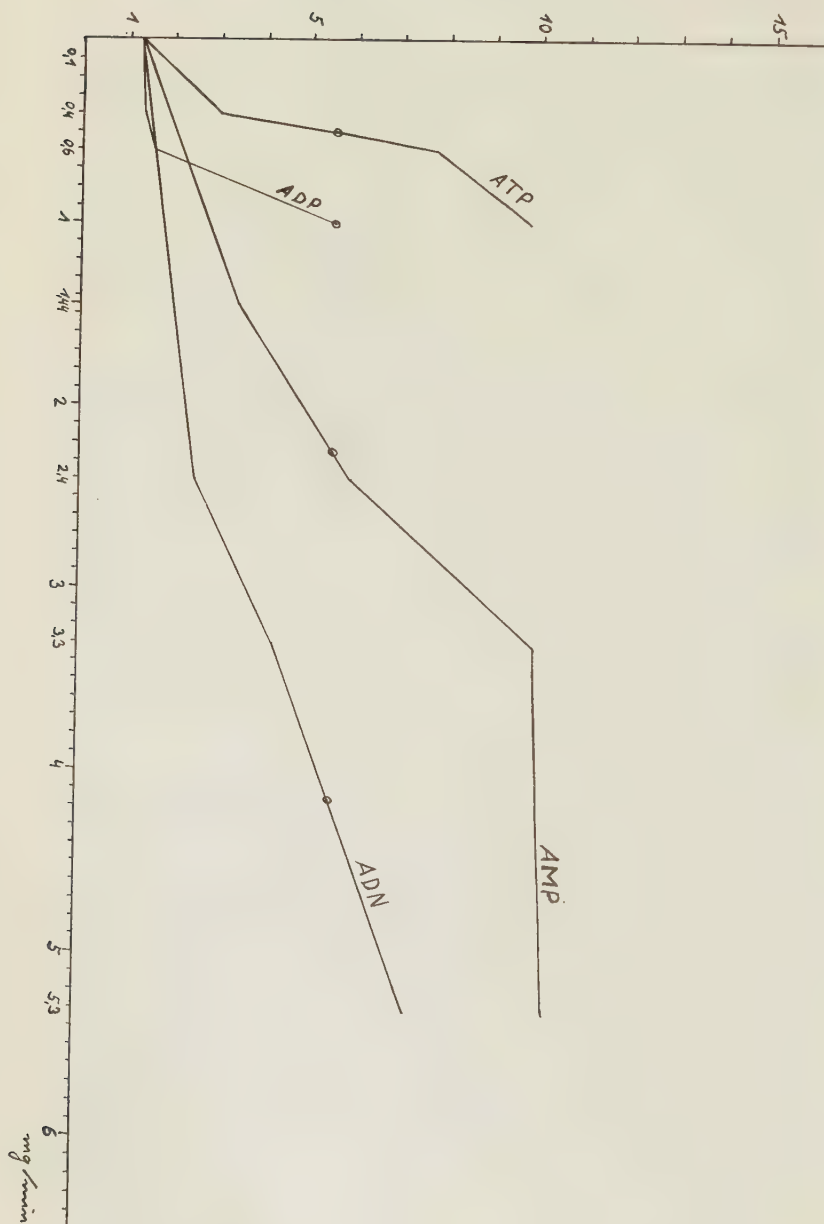
Wesentlich ist die Lage der Nadel und damit die Verteilung der injizierten Substanz, weil besonders bei Gefäßkranken eine Steigerung der Durchblutung im Oberschenkel zu vermindertem Angebot an den Unterschenkel führt und damit auch bei Verminderung des Gefäßtonus in der Peripherie nicht mehr Blut einzufließen vermag, weil der Druck, unter dem dies angeboten wird, zu gering ist und es damit unter Umständen zur druckpassiven Gefäßverengung des an sich tonuslosen Gefäßes kommt. Um also an der Wade bzw. am Fuß eine gefäßerweiternde Wirkung der intraarteriellen Injektion einer Adenylverbindung verzeichnen zu können, muß der Hauptanteil der Substanz im Unterschenkel wirksam werden, d. h. also, in den Hauptast der Arteria femoralis gelangen.

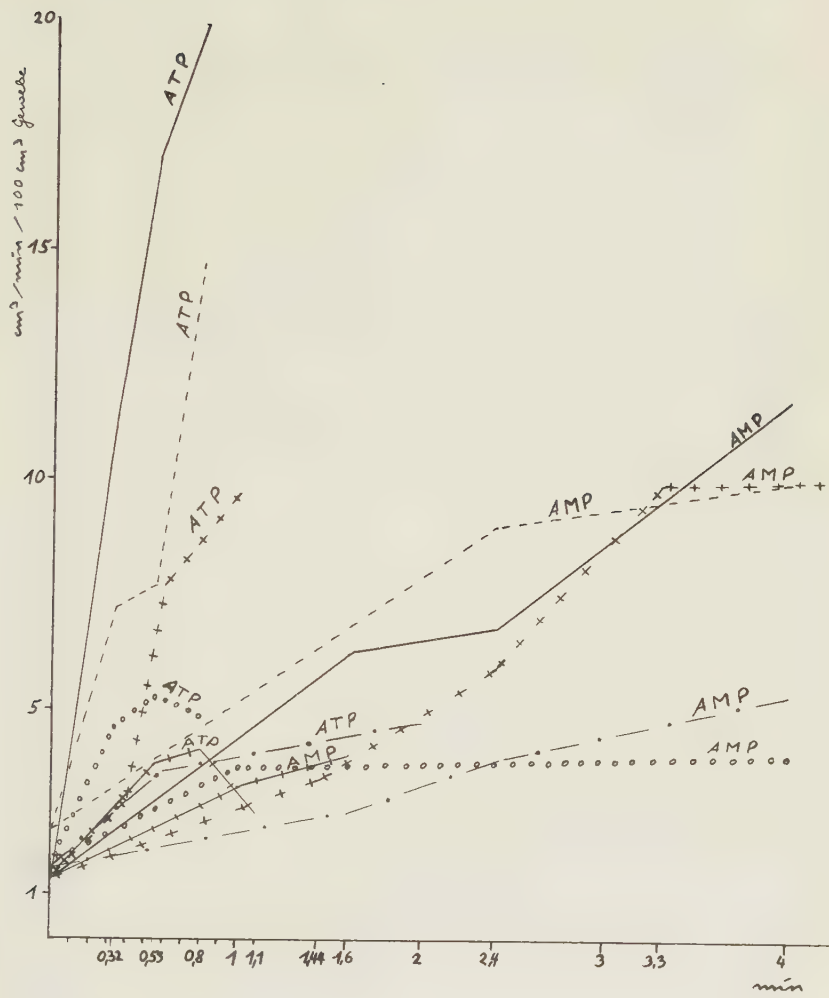
Zur therapeutischen Anwendung der intraarteriellen Dauerinjektionen mit den gefäßerweiternden Adenylverbindungen ist folgendes zu sagen. Das auf Grund von Durchblutungsstörungen stark geschädigte Gewebe wird während der Dauerinjektion durch den gefäßerweiternden Effekt dieser Substanzen reichlich mit Blut versorgt und auf diese Weise wird eine eventuell vorhandene Sauerstoffschuld ausgeglichen, außerdem wird gleichzeitig ein Trainingseffekt auf die Gefäße ausgeübt. Es ist nämlich bekannt, daß durch eine länger dauernde Blutstromvolumensteigerung eine Hypertrophie und Lumenerweiterung der großen Gefäße, durch die das erhöhte Stromvolumen fließt, verursacht wird. Das beste Beispiel dafür sind Fälle mit arterio-venösen Fistelbildungen, bei denen es erfahrungsgemäß zu einer ganz erheblichen Hypertrophie und Erweiterung der Arterie proximal der Fistel kommt. In günstigen Fällen gelingt es, den Patienten völlig beschwerdefrei zu machen und das Symptom des "intermittierenden Hinkens" zu beseitigen. Die Zahl der Injektionen, die nötig sind, um Besserung zu erreichen, hängt von dem betreffenden Fall ab.

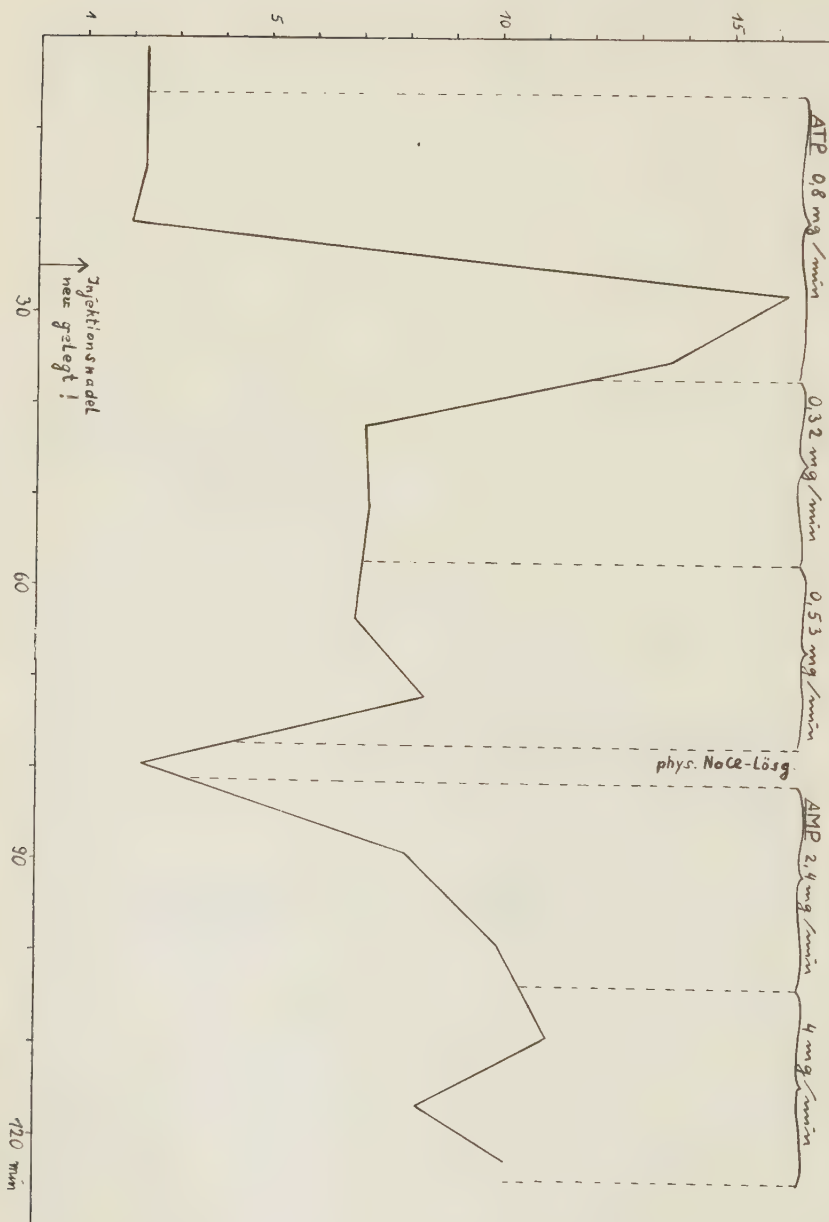
ZUSAMMENFASSUNG

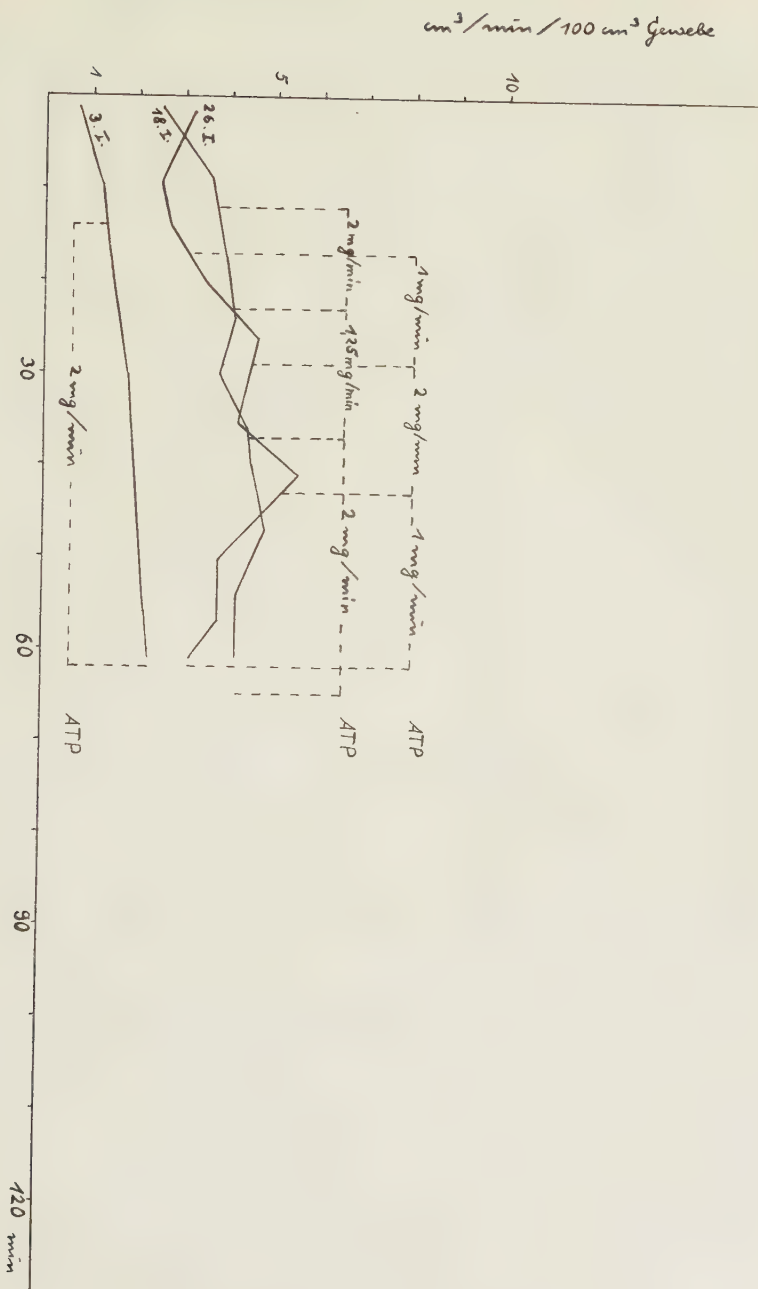
1. Mit Hilfe der Venenstauungsplethysmographie wurde die gefäßerweiternde Wirkung der Adenylverbindungen ADN, AMP, ADP und ATP auf die Ruhedurchblutung der Wade gemessen.
2. Wir ermittelten das Dosierungsverhältnis von ATP : ADP : AMP : ADN wie 1 : 1,7 : 5,2 : 7,7. Das heißt, daß wir mit 1 mg/min ATP die gleiche Wirkung erreichten wie mit 1,7 mg/min ADP, 5,2 mg/min AMP oder 7,7 mg/min ADN. Demnach fanden wir einen deutlichen Anstieg in der Wirkung mit dem Grad der Phosphorylierung.
3. Als günstigste Dosierung von ATP fanden wir in 25 Untersuchungsreihen 0,8 mg/min in 33 % der Fälle und 1 mg/min in 25 % der Fälle. Aus dem Dosierungsverhältnis und der günstigsten ATP-Dosierung kann man die günstigsten ADP-, AMP- und ADN-Dosierungen errechnen. Für ADP wurde 1,36 mg/min, für AMP 4,16 mg/min und für ADN 6,16 mg/min ermittelt.
4. Die Frage, ob AMP in der Lage ist, maximale ATP-Effekte zu erzielen, wurde in 6 Meßreihen zu klären versucht. Es geht daraus hervor, daß mit entsprechend höherer AMP-Dosierung maximale ATP-Effekte erreicht werden können.
5. Es wurde an Hand von graphischen Darstellungen die Bedeutung der Lage der Injektionsnadel veranschaulicht.
6. In zwei graphischen Darstellungen wird die hohe Wirksamkeit von intraarteriellen ATP-Injektionen gegenüber intravenöser Peripherinverabreichung bzw. Sauerstoffinsufflation gezeigt.
7. Abschließend wird die Bedeutung der intraarteriellen Dauerinjektionen mit Adenylverbindungen auf therapeutischem Gebiet gezeigt.

$\text{cm}^3/\text{min} / 100 \text{ cm}^3 \text{ Gewebe}$

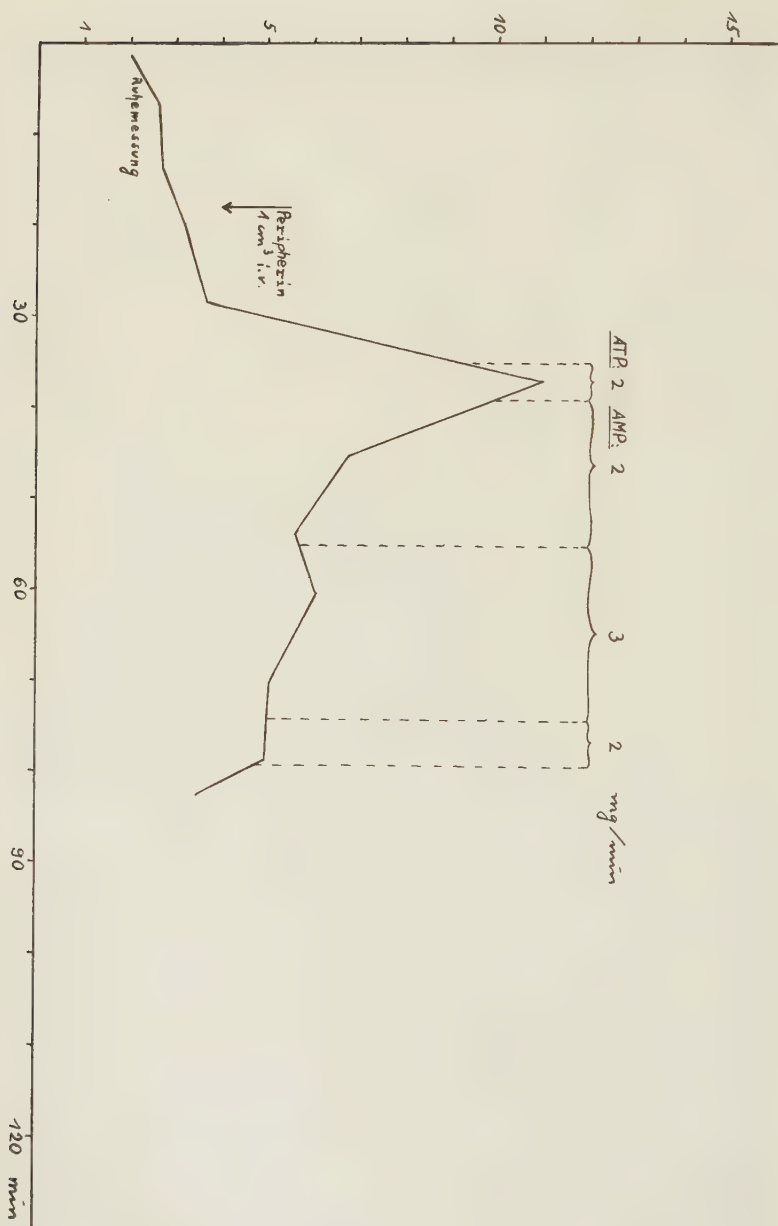


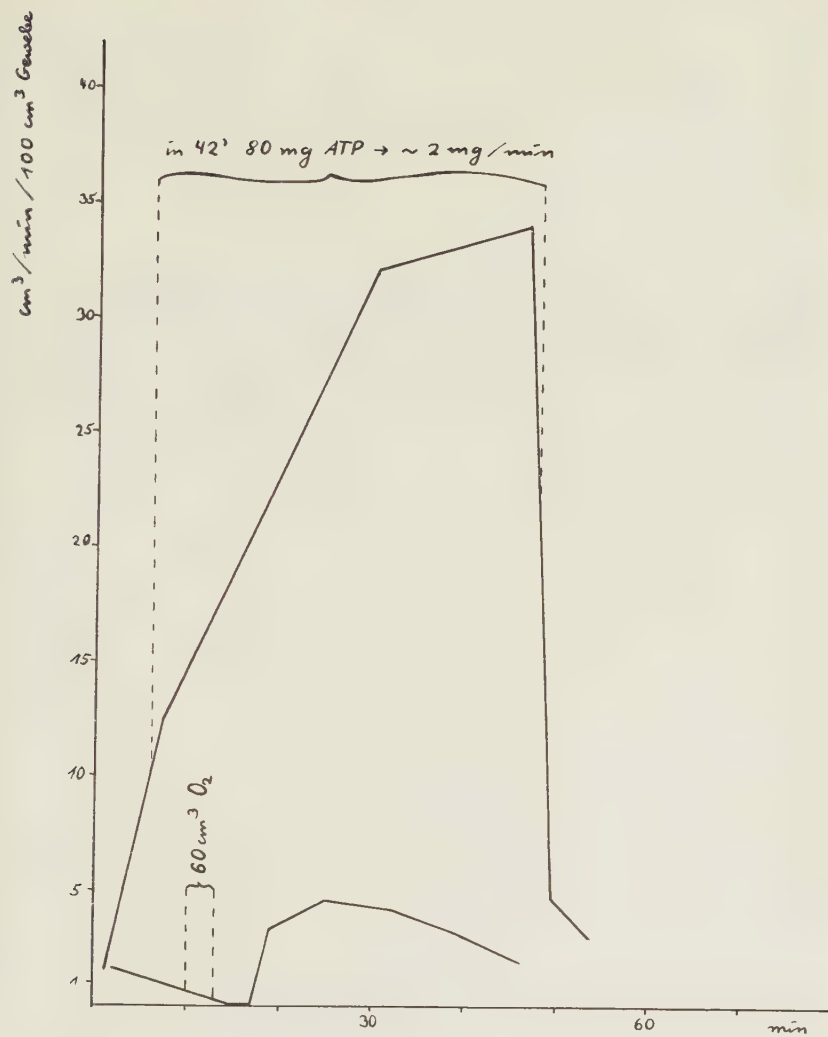


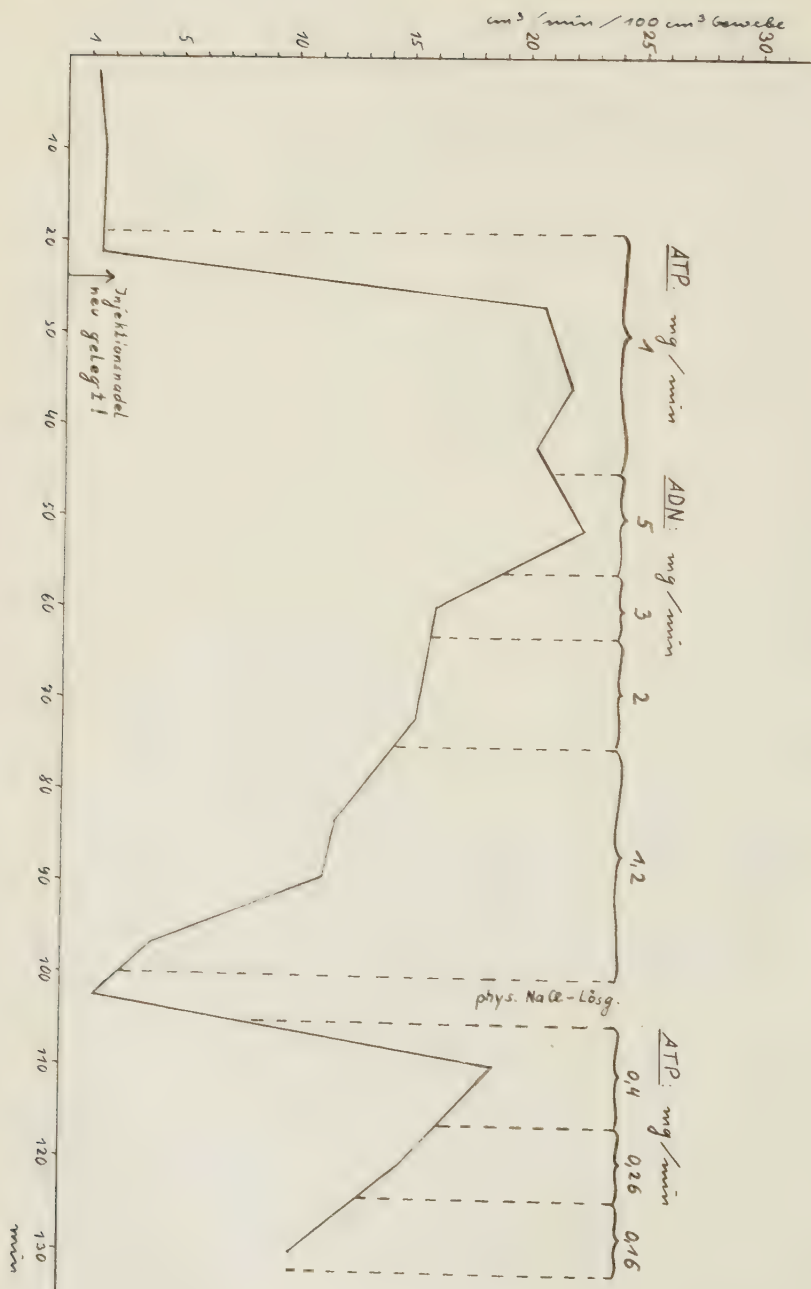
$\text{cm}^3/\text{min} / 100 \text{ cm}^3 \text{ Gewebe}$ 



$\text{cm}^3/\text{min} / 100 \text{ cm}^3 \text{ Gewebe}$







Herrn Professor Dr. W. Seitz möchte ich an dieser Stelle für die Übernahme des Referates und Herrn Dr. H. Hess für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung meinen aufrichtigen Dank sagen.

9. Embden, Gustav: Über Kreislaufwirkungen körpereigener Substanzen.
Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie
167, 50 (1932)
10. Fleisch, A. und Domenjoz, R.: Die gefäßerweiternde Wirkung
von Adenylsäure und Adenosintriphosphorsäure.
Klinische Wochenschrift 38, 984 - 986 (1940)
11. Fleisch, A. und Sibul, I.: Über nutritive Kreislaufregulierung.
II. Die Wirkung von p_H intermediären Stoffwechselprodukten und
anderen biochemischen Verbindungen.
Pflügers Arch. für die gesamte Physiologie des Menschen und der
Tiere. 231, 787 (1933)
12. Fleisch, A. und Weger, P.: Die gefäßerweiternde Wirkung der
phosphorylierten Stoffwechselprodukte.
Pflügers Arch. für die gesamte Physiologie des Menschen und der
Tiere. 239, 362 (1937)
13. Herbrand, W. und Jaeger, K-H.: Das Adenylsäuresystem.
Editio Cantor K. G./Aulendorf in Württ. (1952)
14. Hess, Hans: Eine Methode zur Messung des Bluteinstroms in die
Extremität.
Klin. Wschr. 32, 175 - 177 (1954)
15. Hess, Hans: Die Wirkung von Adenylverbindungen auf die Durch-
blutung des ruhenden Skelettmuskels des Menschen.
Klin. Wschr. 33, 525 - 528 (1955)
16. Hess, Hans: Zur Behandlung peripherer organischer Durchblutungs-
störungen.
Medizinischen Klinik 24, 1031 - 1033 (1956)
17. Kaindl, F.: Intraarterielle Dauerinfusion bei Durchblutungsstörungen.
Wiener klin. Wschr. 30, 611 (1953)
18. Lehnartz, Emil: Einführung in die Chemische Physiologie.
Springer Verlag, Berlin - Göttingen - Heidelberg (1952)

19. Lynn, R. B. und Barcroft, H.: Änderungen der Blutzirkulation im Fuß nach lumbaler Sympathektomie
(Lancet CCLVIII (1950/I), 6616 : 1105)
Dtsch. med. Wschr. 44, 1491 (1950)
20. Ratschow, Max: Die peripheren Durchblutungsstörungen.
Verlag Theodor Steinkopff, Dresden und Leipzig (1949)
21. Rigler, R.: Über die Ursache der vermehrten Durchblutung des Muskels während der Arbeit.
Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 167, 54 (1932)
22. Schoedel, W.: Die Wirkung der Muskel-Adenylsäure und chemisch verwandter Stoffe auf die Durchblutung des Skelettmuskels.
Pflügers Arch. für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere. 236, 93 (1935)
23. Vida, F. und Schoen, D.: Über die Behandlung von peripheren Durchblutungsstörungen unter besonderer Berücksichtigung des Radio-Jod-Resorptions-Tests.
Die Medizinische 39, 1378 (1955)
24. Wagenmann, U., Schmidt, E. und Taugner, R.: Vergleichende Untersuchungen über die Kreislauf- und Atmungswirkung der Adenosinkörper am wachen Hund.
Arch. für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 224, 416 - 425 (1955)
25. Wedd, Alfred M.: The action of Adenosine and certain related compounds on the coronary flow of the perfused heart of the rabbit.
The Journal of Pharmacology and experimental Therapeutics 41, 355 (1931)
26. Wolf, Mary and Berne, Robert: Coronary Vasodilator Properties of Purine and Pyrimidine Derivates.
Circulation Research IV, 343-348 (1956);
27. Zierz, Paul und Paczynski, Ursula: Klinische und experimentelle Untersuchungen über die Beeinflussung peripherer Durchblutungsstörungen.
Archiv für klinische und experimentelle Dermatologie 202, 369 - 383 (1956)

LEBENS LAUF

Am 3. Februar 1932 wurde ich als drittes Kind des Bäckermeisters Bruno Frost und seiner Ehefrau Maria Frost, geb. Radoi, zu Trachenberg in Niederschlesien geboren. Ostern 1938 trat ich in die Katholische Volksschule ein, die ich vier Jahre besuchte. Anschließend ging ich zwei Jahre zur Mittelschule in Trachenberg und trat im September 1944 in die 3. Klasse der Oberschule für Jungen (Walter Flex-Schule) in Rawitsch über.

Am 21. Januar 1945 waren wir durch das Näherrücken der Front gezwungen, unsere Heimat zu verlassen. Nach kurzen Aufenthalten in Liegnitz und Oberschreiberhau wurden meine Eltern im März 1945 in Tirschenreuth / Oberpfalz ansässig, wo sie sich in den folgenden Jahren unter großen Schwierigkeiten eine neue Existenz gründeten.

Meinen Schulbesuch konnte ich im Januar 1946 in der 4. Klasse der Staatlichen Oberschule für Mädchen (Alexandrium) in Coburg fortsetzen. Die zwei letzten Schuljahre (1949 - 1951) absolvierte ich an der Städtischen Mädchenoberrealschule in Weiden / Oberpfalz, wo ich im Sommer 1951 die Reifeprüfung ablegte.

Unmittelbar nach dem Abitur arbeitete ich in einer Wäschefabrik, um Geld für das Studium zu verdienen.

Im Sommersemester 1952 begann ich an der Philosophisch-Theologischen Hochschule in Regensburg mit dem Medizinstudium. Da die dortige Außenstelle der Medizinischen Fakultät der Universität München aufgelöst wurde, wechselte ich nach dem zweiten Semester den Hochschulort und setzte das Medizinstudium an der Universität Erlangen fort, wo ich nach dem fünften vorklinischen Semester das Physikum bestand. Nach dem ersten klinischen Semester wählte ich die Universität München als Studienort und beabsichtige, hier im Herbst 1957 nach sechs klinischen Semestern die ärztliche Prüfung abzulegen.

